

На правах рукописи

ГУРЬЕВ Вячеслав Юрьевич

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
В НЕОДНОРОДНОМ МИОКАРДЕ

Специальность 05.13.18 – математическое моделирование, численные
методы и комплексы программ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Екатеринбург, 2004

Работа выполнена в Уральском государственном университете им. А.М. Горького на кафедре вычислительной математики и Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук в лаборатории математической физиологии

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук,
доцент Соловьева Ольга Эдуардовна

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
старший научный сотрудник
Бочаров Геннадий Алексеевич

кандидат физико-математических наук
Лукоянов Николай Юрьевич

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт механики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Защита состоится “___” _____ 2004 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета К 212.286.01 при Уральском государственном университете им. А.М. Горького (620083, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 51, комн. 248).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уральского государственного университета им. А.М. Горького.

Автореферат разослан “___” _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физико-математических наук,
профессор

В.Г. Пименов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время во всем мире сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти людей с хроническими заболеваниями. Поэтому исследования, связанные с физиологией и патофизиологией сердца, являются одними из приоритетных в различных областях науки, включая биофизику и математическое моделирование.

В последнее десятилетие выяснилось, что нормальная сердечная мышца существенно неоднородна, т.е. состоит из сократительных клеток, механические, электрические и биохимические свойства которых закономерно отличаются в разных регионах сердца. С другой стороны, в клинических исследованиях выявлена тесная корреляция между нарушениями региональной механической функции сердца и повреждениями ее насосной функции, а также аритмиями. На основании этих данных в физиологии и патофизиологии сердца назрела потребность выяснения роли неоднородности сердечной ткани в обеспечении нормальной функции сердца и возникновении ее нарушений.

Поскольку целое сердце – чрезвычайно сложный объект, в рамках которого выяснение фундаментальных закономерностей взаимодействия между неоднородными клетками миокарда не представляется возможным, потребовалась разработка простейших и вместе с тем информативных экспериментальных моделей неоднородного миокарда. В Институте иммунологии и физиологии (ИИФ) УрО РАН под руководством член-корреспондента РАН Мархасина В.С. была разработана такая простейшая физиологическая модель механически неоднородного миокарда - мышечный дуплет. Дуплет представляет собой пару сердечных мышц с различными свойствами, которые механически взаимодействуют, когда объединяются либо параллельно, либо последовательно. На таких моделях был обнаружен ряд феноменов, возникающих вследствие неоднородности миокардиальной системы, однако выяснение внутриклеточных механизмов, ответственных за эти явления, оказалось практически невозможным при помощи существующих экспериментальных методов.

Ввиду сложности молекулярно-клеточных механизмов, контролирующих сокращение клеток сердечной мышцы, а также наличия положительных и отрицательных обратных связей между ними, для разумного предсказания возможных механизмов, лежащих в основе спе-

цифических эффектов механического взаимодействия между элементами неоднородной миокардиальной системы, потребовались адекватные математические модели. Построение и анализ математической модели мышечного дуплета – виртуального дуплета, – и было основной целью настоящей работы. Наряду с виртуальным дуплетом в рамках работы был разработан и внедрен новый экспериментально-теоретический метод для изучения механической неоднородности миокарда – метод гибридного дуплета. В гибридном дуплете в реальном времени взаимодействуют препарат миокарда и виртуальная мышца (компьютерная модель).

Все три разновидности метода мышечных дуплетов дополняют друг друга, позволяя в рамках математических моделей предсказывать возможные явления в неоднородной миокардиальной системе, а затем проверять эти предсказания в физиологических экспериментах, далее уточнять модели в соответствии с экспериментальными данными и т.д. Кроме того, математические модели делают возможным анализ процессов, не наблюдаемых в реальных экспериментах, что позволяет высказывать гипотезы относительно внутриклеточных механизмов, лежащих в основе регистрируемых явлений.

Цель работы и задачи исследования. 1) Построение и исследование математической модели неоднородного миокарда – виртуального мышечного дуплета. 2) Создание гибридной экспериментально-теоретической модели мышечного дуплета, в которой живая мышца в реальном времени взаимодействует с ее виртуальным партнером. Достижение указанных целей предполагало выполнение следующих этапов работы:

К задаче 1:

1. разработка на основе имеющейся математической модели мышечного сокращения уравнений для последовательного и параллельного виртуального дуплета;
2. исследование полученной системы дифференциальных уравнений модели и выбор метода численного интегрирования;
3. проведение численных экспериментов на виртуальных дуплетах, обработка результатов и выявление новых биомеханических явлений в физиологии неоднородного миокарда;
4. сравнение результатов, полученных в рамках виртуальных и биологических дуплетов;

5. анализ в рамках виртуального дуплета возможных внутриклеточных механизмов, ответственных за обнаруженные биомеханические эффекты в неоднородном миокарде;
6. разработка одномерной модели неоднородного миокарда.

К задаче 2:

7. разработка специального алгоритма организации взаимодействия элементов гибридного дуплета, имитирующего взаимодействие между двумя биологическими объектами;
8. разработка программного обеспечения для организации взаимодействия элементов гибридного дуплета;
9. внедрение разработанного программного обеспечения в аппаратный комплекс, обеспечивающий сокращения реальной сердечной мышцы;
10. проведение с учетом предсказаний на виртуальных дуплетах экспериментов на гибридных дуплетах;
11. разработка программы для обработки экспериментальных данных;
12. обработка результатов экспериментов и сравнение с данными, полученными в рамках виртуальных и биологических дуплетов.

Методы исследования. Построение виртуального мышечного дуплета опиралось на разработанную ранее математическую модель мышечного сокращения, описанную в работах Кацнельсона Л.Б., Мархасина В.С., Соловьевой О.Э.. Анализ полученной системы проведен в рамках теории обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) и методов численного интегрирования жестких систем ОДУ. Разработка алгоритмов организации взаимодействия между элементами гибридного дуплета опиралась на подходы из теории автоматического регулирования и рекуррентные методы приближенных вычислений. При разработке комплекса программ использовались технологии создания систем реального времени. При разработке программно-аппаратного комплекса для гибридного дуплета использовались экспериментальные методики исследования механической активности сердечных мышц, представленные в работах Мархасина В.С., Проценко Ю.Л., Руткевича С.М.

Научная новизна работы заключается в следующем.

1. Разработаны математические и экспериментально-теоретические модели неоднородной миокардиальной ткани.

2. В рамках полученных моделей описаны новые биомеханические явления, возникающие в результате взаимодействия между элементами неоднородной миокардиальной системы, и предсказаны возможные механизмы, лежащие в основе этих явлений.

Практическое значение. Диссертационная работа направлена на разработку математических моделей, алгоритмов и комплексов программ для изучения механического взаимодействия мышц в неоднородной миокардиальной системе. Разработанные модели и экспериментально-теоретические методики могут быть использованы в физиологических исследованиях неоднородного миокарда в норме и при патологии. Полученные результаты моделирования позволяют выдвигать гипотезы, которые могут быть экспериментально верифицированы в рамках разработанного гибридного метода и физиологических моделей неоднородного миокарда. Получаемые в рамках виртуальных и гибридных моделей результаты позволяют лучше понять роль механической неоднородности сердечной мышцы в обеспечении нормальной функции сердца и ее нарушений.

Публикации и апробация работы. Основные положения работы и научные результаты докладывались на 4-х конференциях, в том числе на XVIII Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Казань, 2001г.), XXXIV Международном конгрессе физиологических наук (Окленд, Новая Зеландия, 2001), III Уральской научно-практической конференции (Екатеринбург, 2001), ежегодном съезде Королевского физиологического общества (Манчестер, Великобритания, 2003), а также на научных семинарах в Уральском государственном университете и Институте механики МГУ.

По теме работы имеется 11 публикаций, в том числе статьи в журналах *Chaos, Solitons & Fractals* и *Journal of Physiology*, в Российском физиологическом журнале им. И.М. Сеченова и Вестнике уральской медицинской академической науки.

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, поддержаны грантами РФФИ №03-04-48260-а, 2003-2005, №00-04-48323-а, 2000-2002, грантами поддержки молодых ученых УрО РАН 2002, 2004, грантами the Wellcome Trust CRIG #074152, 2004-2007, #061115, 2000-2003.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 10 глав, заключения, библиографического списка использованной лите-

ратуры из 51 наименования. Объем диссертации – 147 страниц, 36 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель диссертационной работы и пути ее достижения, отмечена новизна и практическое значение работы.

В первой главе дается введение в проблему неоднородности миокардиальной ткани. Приводится обзор имеющихся экспериментальных данных, свидетельствующих, что миокард структурно и функционально неоднороден. Сформулированы актуальные задачи исследований в рамках проблемы неоднородности миокарда, описаны подходы к их решению и указаны преимущества использования математического моделирования для изучения этой проблемы.

Во второй главе описываются основные методы математического моделирования мышечного сокращения на примере моделей различных авторов. Приведены классические модели мышечного сокращения А. Хилла, А. Хаксли. Дан обзор математических моделей основных внутриклеточных процессов, участвующих в регуляции сократительной функции сердечной мышцы. Приведены примеры математического описания взаимодействия между сократительными белками и кинетики внутриклеточного кальция, являющегося основным детерминантом сократительной функции сердечных клеток.

В третьей главе детально описана математическая модель мышечного сокращения, которая использовалась при построении виртуального и гибридного дуплета. Эта модель была разработана сотрудниками ИИФ УрО РАН и неоднократно представлена в отечественных и международных изданиях. Модель описывает внутриклеточные процессы силогенерации в сердечной мышце на основании экспериментальных данных об их молекулярно-клеточных механизмах. Модель воспроизводит широкий класс биомеханических явлений в сердечной мышце, что подтверждает ее адекватность.

Проведенное в настоящей работе исследование системы дифференциальных уравнений модели, показало, что она относится к классу жестких систем. В результате анализа собственных векторов и соответствующих им собственных значений матрицы линеаризованной системы для численного решения системы был предложен явно- неявный метод Эйлера, в рамках которого часть уравнений системы решалась явным методом, а другая часть - неявным методом Эйлера.

В четвертой главе диссертации выводятся уравнения для виртуального дуплета.

Систему уравнений для изолированной мышцы можно представить в виде:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f(X, y, A), \\ P &= P(y, X),\end{aligned}\tag{1}$$

где X – вектор, описывающий состояние мышцы, P – сила, развиваемая мышцей, y – длина мышцы, A – вектор параметров модели.

В виртуальном дуплете, где объединяются две виртуальные мышцы, количество фазовых переменных системы удваивается, и состояние системы описывается парой (X^i, y^i) , $i=1,2$.

Рассматриваются два режима сокращения дуплета: изометрический и изотонический. В изометрическом режиме длина дуплета постоянна, а в изотоническом режиме постоянна нагрузка на дуплет. Элементы последовательного дуплета взаимодействуют в изометрическую фазу сокращения дуплета, а элементы параллельного дуплета – в изотоническую фазу его сокращения.

В последовательном дуплете в изометрическую фазу сокращения дуплета уравнения связи между его элементами имеют вид

$$\begin{aligned}P^1(y^1, X^1) &= P^2(y^2, X^2), \\ y^1 + y^2 &= \bar{y} = \text{const}.\end{aligned}\tag{2}$$

Пусть $y = y^1$, тогда из (2) следует уравнение:

$$G(y, X^1, X^2) = 0,\tag{3}$$

где $G(y, X^1, X^2) = P^1(y, X^1) - P^2(\bar{y} - y, X^2)$.

В результате система уравнений для изометрического режима сокращения последовательного дуплета имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dX^1}{dt} = f(X^1, y, A^1) \\ \frac{dX^2}{dt} = f(X^2, \bar{y} - y, A^2) \\ G(y, X^1, X^2) = 0 \end{cases}\tag{4}$$

Алгебраическое уравнение (3) в системе (4) можно заменить дифференциальным уравнением относительно y :

$$\frac{\partial G(y, X^1, X^2)}{\partial y} \cdot \frac{dy}{dt} + \frac{\partial G(y, X^1, X^2)}{\partial X^1} \cdot \frac{dX^1}{dt} + \frac{\partial G(y, X^1, X^2)}{\partial X^2} \cdot \frac{dX^2}{dt} = 0.$$

Это уравнение можно разрешить относительно производной dy/dt и получить систему ОДУ в нормальной форме для (X^1, X^2, y) .

В параллельном дуплете уравнения связи для изотонической фазы сокращения выглядят следующим образом:

$$P^1(y^1, X^1) + P^2(y^2, X^2) = \bar{P} = \text{const},$$

$$y^1 = y^2.$$

Сокращение параллельного дуплета описывается системой уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dX^1}{dt} = f(X^1, y, A^1) \\ \frac{dX^2}{dt} = f(X^2, y, A^2), \\ G(y, X^1, X^2) = 0 \end{cases} \quad (5)$$

где $y = y^1 = y^2$, $G(y, X^1, X^2) = P^1(y, X^1) + P^2(\bar{y} - y, X^2) - \bar{P}$.

В численных экспериментах на виртуальных дуплетах решается задача Коши для систем (4) или (5). Начальные условия для системы задаются на основании экспериментальных данных. В рассматриваемом диапазоне параметров системы и начальных условий решение задачи Коши существует и единственно.

Пятая глава посвящена разработке метода гибридного дуплета. В этой главе описываются также технические характеристики аппаратной части экспериментальной установки для гибридного дуплета. Особенность разработанного метода гибридного дуплета заключается в том, что в реальном масштабе времени происходит взаимодействие между реальной мышцей и ее виртуальным аналогом (математической моделью, описанной в главе 3) путем обмена сигналами о текущем состоянии длины и силы элементов дуплета в ходе текущего цикла сокращение-расслабление дуплета. Программно-аппаратное управление взаимодействием элементов гибридного дуплета происходит дискретно через каждые 100 мкс в рамках программной процедуры реального

времени. В начале каждого текущего такта управления при помощи датчиков экспериментальной установки регистрируются значения сигналов силы и длины реальной мышцы, считываются с АЦП, и вместе с текущими значениями силы и длины виртуальной мышцы поступают в программу управления взаимодействием. По этим сигналам по специально разработанному алгоритму формируется последующий сигнал управления моторами, контролирующими сокращение мышцы, и изменяются входные параметры для очередного расчета модели. Синхронизация в реальном времени сокращения реальной мышцы и расчета модели с учетом взаимного обмена сигналами между ними позволяет имитировать реальное взаимодействие между двумя сердечными мышцами.

В шестой главе приводится обоснование алгоритмов организации взаимодействия между элементами последовательного гибридного дуплета и описывается разработанный комплекс программ для экспериментальной установки гибридного дуплета и обработки экспериментальных данных.

Разработка и обоснование алгоритма. Для разработки алгоритмов организации взаимодействия между элементами гибридного дуплета были построены математические модели гибридного дуплета. Первая модель гибридного дуплета получена в рамках предположения, что текущая сила мышцы P определяется ее текущей длиной L или наоборот. В этом случае силу P_1 одной из мышц дуплета в зависимости от длины L_1 можно представить в виде функции $P_1 = f(L_1, t)$, а длину L_2 другой мышцы в зависимости от приложенной нагрузки P_2 в виде функции $L_2 = l(P_2, t)$. В последовательном дуплете в изометрическую фазу его сокращений силы мышц равны, $P_1 = P_2$, а сумма длин мышц равна постоянной длине дуплета, $L_{dyn} = L_1 + L_2$, откуда следует тождество $P_1 = f(L_{dyn} - l(P_1, t), t)$. Если обозначить $y = P_1$, $\Phi(y, t) = f(L_{dyn} - l(y, t), t)$, то возникает задача нахождения неявной функции $y(t)$, задаваемой тождеством:

$$y = \Phi(y, t). \quad (6)$$

В гибридном дуплете, где сигналы могут регистрироваться и передаваться в дискретные моменты времени, нахождение функции $y(t)$ может быть сведено к рекуррентной процедуре:

$$y_{k+1} = \Phi(y_k, t_{k+1}), \quad (7)$$

где y_0 – начальное приближение для $y(0)$, $t_k = h \cdot k$, h – длина интервала между тактами управления.

Процедура (7) представляет собой следующий обмен сигналами между элементами гибридного дуплета. В момент t_k регистрируется сила живой мышцы y_k , она подается на вход модели для расчета длины виртуальной мышцы $l(y_k, t_{k+1})$ при заданной нагрузке. С учетом этой длины формируется новый сигнал длины $L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1})$, подающийся на биологический препарат, в результате чего изменяется сила живой мышцы $y_{k+1} = f(L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1}), t_{k+1})$.

В работе показано, что если $\Phi(y, t)$ – сжимающая относительно y функция на \mathbf{R}^2 с константой Липшица $K < 1$, $y(t)$ – непрерывно дифференцируемая функция и $|y'(t)| \leq M$, то имеет место следующая оценка погрешности процедуры (7):

$$|y_{k+1} - y(t_{k+1})| \leq K^{k+1} |y_0 - y(0)| + \frac{M}{1-K} \cdot h$$

Следовательно, процедура (7) сходится к решению (6) при $y_0 \rightarrow y(0)$ и $h \rightarrow 0$.

Добиться выполнения условия $K < 1$ можно выбором того, какая из мышц управляется нагрузкой, а какая длиной. В самом деле, формула

$$\Phi'_y(y(t), t) = \left[f(L_{dyn} - l(y(t), t)) \right]'_y = -(P_1)'_L \cdot (L_2)'_P = -\frac{(P_1)'_L}{(P_2)'_L},$$

показывает, что если производная функции $\Phi'_y(y(t), t)$ по модулю больше 1, то для выполнения условия $K < 1$ достаточно поменять местами номера элементов дуплета. Однако в гибридном дуплете технически предпочтительнее управлять длиной реальной мышцы, кроме того, сложно менять способ управления мышцами в процессе сокращения дуплета, поэтому метод (7) требует регуляризации.

Уравнение (6) преобразуется эквивалентным образом:

$$y(t) = (1-\beta)y(t) + \beta \Phi(y(t), t), \quad 0 < \beta < 1.$$

Тогда метод (7) записывается в следующем виде:

$$y_{k+1} = (1-\beta)y_k + \beta \Phi(y_k, t_{k+1}),$$

Пусть $\Phi(y, t) = (1 - \beta)y + \beta\Phi(y, t)$, $\Phi'_y(y, t) \geq m$. Если $(1 - \Phi'_y(y, t)) > 0$, то $|\Phi'_y| < 1$, когда выполняется неравенство $0 < \beta < \frac{2}{1 - m}$. Из свойств элементов гибридного дуплета следует, что производная $\Phi'_y(y, t)$ отрицательна, и поэтому всегда можно подобрать подходящий регуляризирующий параметр β .

Поведение метода (7) при наличии помех можно описать уравнением:

$$y_{k+1} = \Phi(y_k, t_{k+1}) + \eta_{k+1}.$$

При условии сжимаемости функции Φ по y ошибка, связанная с аддитивными помехами η_k , ограничена для любого k величиной $\varepsilon / (1 - K)$ при $|\eta_0| \leq \varepsilon$.

Вместо соотношения (7) можно использовать аналогичную рекуррентную процедуру

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1}) \\ y_{k+1} &= f(x_k, t_{k+1}) \end{aligned} \quad (8)$$

для нахождения пары (x, y) , где x - длина одной из мышц, а y - сила, развиваемой другой мышцей, в упрощенной модели последовательного дуплета.

Можно показать, что метод (8) сходится при аналогичных условиях, что и метод (6). В противном случае сходимость достигается при помощи регуляризации метода:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= (1 - \beta_1) x_k + \beta_1 (L_{dyn} - l(y_k, t_{k+1})) \\ y_{k+1} &= (1 - \beta_2) y_k + \beta_2 f(x_k, t_{k+1}). \end{aligned}$$

Во второй модели гибридного дуплета систему уравнений для дуплета можно представить в виде системы, аналогичной системе (4) для виртуального дуплета:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= f(X, y, t), \\ y &= G(y, X), \end{aligned} \quad (9)$$

с начальным условием $X(0) = x_0$, где X - вектор, описывающий состояние пары мышц, y - входное воздействие, удовлетворяющее некоторой

алгебраической связи. В этом случае предлагается следующая рекуррентная процедура нахождения (X, y) , аналогичная процедуре (7):

$$\begin{aligned}\frac{dX_k}{dt} &= f(X_k, y_k, t), \\ y_{k+1} &= G(y_k, X_k(t_k)),\end{aligned}\tag{10}$$

с начальными условиями $X_k(t_k) = X_{k-1}(t_k)$ для $k > 0$, $X_0(0) = x_0$, $\bar{y}_0 = G(\bar{y}_0, \bar{x}_0)$.

Для областей \bar{A} , \bar{B} и $\bar{T} = [0, T]$ таких, что вектор $X \in \bar{A} \Leftrightarrow \exists t \in \bar{T} : \|X(t) - X\| \leq A$, $y \in \bar{B} \Leftrightarrow \exists t \in \bar{T} : |y(t) - y| \leq B$, где $x(t)$ и $y(t)$ решения задачи (9), A и B произвольные положительные числа, справедливо следующее утверждение. Если

1. функция f непрерывно дифференцируема по x, y на $\bar{A} \times \bar{B} \times \bar{T}$,
2. $G(y, X)$ непрерывно дифференцируема по x, y на $\bar{B} \times \bar{A}$,
3. На $\bar{B} \times \bar{A}$ выполняется $|G(y_1, X) - G(y_2, X)| \leq K |y_1 - y_2|$, где $K < 1$,

то рекуррентная процедура (10) сходится к решению задачи (9) при $h \rightarrow 0$.

Итак, на основании проведенного анализа нами выбран следующий алгоритм организации взаимодействия элементов в последовательном гибридном дуплете. На каждом промежутке между t_k и t_{k+1} происходят следующие события:

- в момент t_k в программу организации взаимодействия элементов гибридного дуплета поступают выходные сигналы дуплета: сигнал силы реальной мышцы $F_{мышц}(t_k+0)$ в блок коррекции силы и сигнал длины реальной мышцы $L_{мышц}(t_k+0)$ в блок коррекции длины;
- с учетом сигнала силы мышцы корректируется нагрузка на виртуальную мышцу на промежутке $[t_k, t_{k+1}] F_{мод}^*(t_k+s)$, $0 \leq s \leq h$, которая поступает на вход блока расчета модели;
- по рассчитанному на предыдущем такте значению длины модели $L_{мод}(t_k-0)$ с учетом $L_{мышц}(t_k+0)$ формируется входной сигнал изменения длины живой мышцы $L_{мышц}^*(t_k+s)$, $0 \leq s \leq h$ который передается через мотор длины реальному объекту;

- к моменту t_{k+1} формируется выход системы - регистрируется при фиксированной длине мышцы новое значение силы $F_{мышц}(t_{k+1}+0)$ и длины $L_{мышц}(t_{k+1}+0)$ реальной мышцы и в блоке модели рассчитывается при фиксированном значении силы новое значение длины виртуальной мышцы $L_{мод}(t_{k+1}-0)$.

Далее процедура повторяется на каждом шаге управления.

Разработка комплекса программ для реализации метода гибридного дуплета. Для организации взаимодействия элементов гибридного дуплета была разработана система реального времени. В такой системе расчет модели мышечного сокращения и обмен сигналами между реальным и виртуальным объектами должны быть синхронизированы с сокращением препарата. Это эквивалентно требованию соответствия между быстродействием работы системы реального времени и скоростью протекания физического процесса. Кроме того, для уменьшения погрешности используемого метода шаг h должен быть достаточно малым, что характерно для систем жесткого реального времени.

Программная часть разработки системы реального времени потребовала использования операционной системы реального времени. Среди различных операционных систем (QNX, VxWorks, Linux) и расширений реального времени Windows NT (RTX, INTime, HyperKernel) была выбрана подсистема Windows NT - HyperKernel (Nemasoft corp.). Она имеет свой планировщик задач, свой набор служб и свое собственное ядро. Hyperkernel и Windows NT выполняются поочередно через строго определенный промежуток времени, который может быть выбран между 25 – 250 мксек. Все приложения для Hyperkernel выполняются в режиме ядра.

Приложение для расширения реального времени Windows NT состоит из двух частей. Одна из них – это программа, которая работает в ядре расширения, а другая - обычное приложение Windows, которая использует кроме всего прочего программный интерфейс расширения реального времени.

В задаче гибридного дуплета в первой программе происходит обмен сигналами с аппаратной частью установки, расчет математической модели мышечного сокращения и организация взаимодействия между элементами дуплета. Во второй программе реализован интерфейс пользователя, вывод на экран и сохранение на диске полученных сигналов. Связь между программами осуществлена через разделенную

память. При разработке программного комплекса использованы численные методы и алгоритмы, описанные в диссертационной работе.

Большое количество экспериментальных данных потребовало создания программного обеспечения для их обработки. Разработана программа, в рамках которой находятся требуемые характеристики сокращения мышцы, производится фильтрация данных, осуществляется построение графиков.

В седьмой главе приведены результаты численных экспериментов на виртуальном последовательном дуплете. В соответствии с экспериментальными данными о механической неоднородности различных участков стенки желудочка, параметры виртуальных мышц были выбраны таким образом, чтобы одна из мышц дуплета была «быстрой» (с большей скоростью нарастания изометрической силы, с меньшим характеристическим временем расслабления, с большей скоростью укорочения мышцы в ненагруженном состоянии), а другая соответственно «медленной». Показано, что при взаимодействии в дуплете обе мышцы существенно изменяли свой сократительный потенциал и способность к выполнению механической работы.

Проведены эксперименты с задержками возбуждения одного из элементов дуплета, имитирующими задержки проведения возбуждения между различными регионами сердечной мышцы. Полученные результаты показывают, что последовательный неоднородный дуплет обладает существенно большей устойчивостью к вариациям задержки возбуждения, если первой стимулируется медленная мышца (см. рис. 2). При этом характеристическое время расслабления дуплета также уменьшается, что является положительным фактором. Эти данные указывают на необходимость строгого соответствия между механическими свойствами элементов неоднородной миокардиальной системы и последовательностью их возбуждения для обеспечения устойчивой нормальной функции системы.

В рамках модели были выявлены возможные внутриклеточные механизмы, лежащие в основе описанных механических эффектов взаимодействия между элементами неоднородного дуплета.

В восьмой главе приведены результаты численных экспериментов на виртуальном параллельном дуплете. Полученные результаты прекрасно согласуются с полученными ранее результатами физиологических экспериментов на параллельных биологических дуплетах. В рамках моделей предсказаны возможные внутриклеточные механизмы,

лежащие в основе обнаруженных биомеханических явлений в неоднородных дуплетах.

В девятой главе описаны результаты экспериментов на гибридных дуплетах. На рисунке 1 показана экспериментальная запись сокращения гибридного дуплета в изометрическом и изотоническом режимах. Показаны изменение силы (А) и длины (Б) дуплета и его элементов (БП – биологический препарат, ВМ - виртуальная мышца) в течение изометрического сокращения дуплета, и соответственно силы (В) и длины (Г) мышц в течение постнагрузочного (комбинация изометрического и изотонического режима) сокращения дуплета.

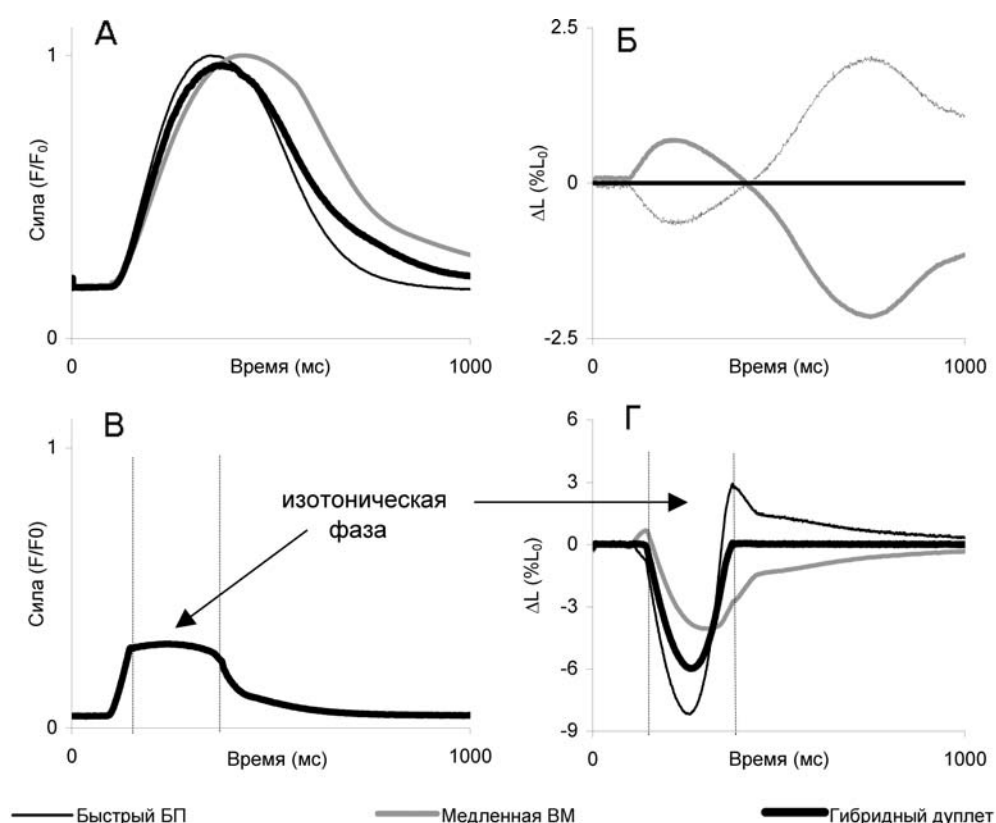


Рис 1.

Поведение гибридного дуплета полностью подтверждает предсказания, полученные в рамках виртуального дуплета. На рисунке 2А показана зависимость максимального изометрического напряжения дуплета от задержки стимуляции одного из его элементов для гибридного и виртуального дуплета. Положительные значения задержки соответствуют задержке стимуляции быстрого элемента дуплета, а отрицательные - медленного. Видно, что при увеличении задержки стимуляции быстрого элемента как гибридный дуплет, так и виртуальный ду-

плет демонстрируют стабильный сократительный ответ. Напротив, увеличение задержки стимуляции медленной мышцы приводит к резкому падению развиваемого напряжения в дуплете.

Сократительная активность сердечной мышцы критически связана с кинетикой образования комплексов внутриклеточного кальция с регуляторным белком тропонином С (Ca-TnC). Благодаря учету в модели кооперативных механизмов взаимодействия Ca с TnC, изменение механических условий сокращения элементов дуплета в результате их взаимодействия через механизмы обратной связи влияет на кинетику Ca-TnC, что в свою очередь влияет на механическое поведение элементов. На рисунке 2Б показана зависимость максимальной концентрации комплексов Ca-TnC в виртуальной мышце гибридного дуплета от задержки стимуляции его элементов. Для сравнения приведены аналогичные зависимости для мышц виртуального дуплета. Как видно из рисунка, зависимости для медленной мышцы виртуального и гибридного дуплета качественно не отличаются.

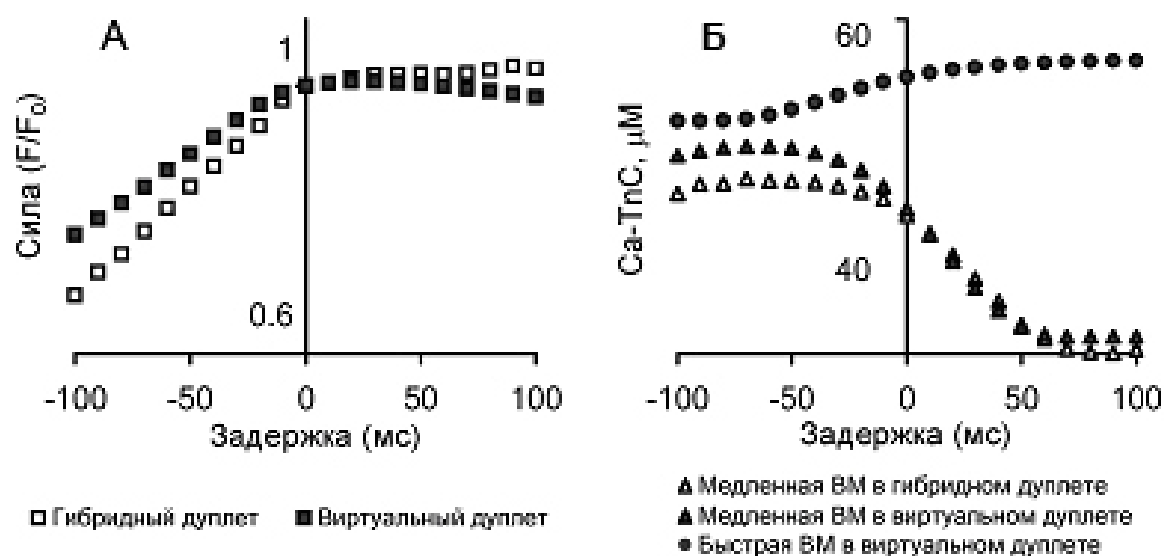


Рис. 2

В десятой главе представлена разработанная в рамках диссертационной работы одномерная математическая модель механически неоднородной миокардиальной ткани. Модель представляет собой цепочку из последовательно соединенных виртуальных мышц. Расширяя возможности виртуального дуплета, эта модель позволяет более детально исследовать влияние пространственно-временной организации неоднородной ткани на ее сократительные свойства. Численные экспери-

менты показали качественное совпадение результатов, полученных для виртуального дуплета и 1D модели, что оправдывает использование дуплета в качестве простейшей и вместе с тем достаточно информативной модели сердечной неоднородности.

В заключении сформулированы основные результаты, полученные в диссертационной работе:

1. Разработаны математические модели неоднородного миокарда – виртуальные дуплеты, которые имитируют механические и химические эффекты, возникающие в мышцах неоднородной миокардиальной системы.
2. Совместно с сотрудниками экспериментальной лаборатории биомеханики мышц ИИФ разработана экспериментально-теоретическая модель неоднородного миокарда – последовательный гибридный дуплет. Разработан и внедрен специальный алгоритм организации взаимодействия элементов гибридного дуплета, имитирующий взаимодействие между двумя биологическими объектами. Для организации взаимодействия элементов гибридного дуплета разработано и внедрено специальное программное обеспечение. Для обработки экспериментальных данных разработана программа, позволяющая находить характеристики сокращения дуплета и его элементов, оформлять графически полученные результаты.
3. В рамках виртуального дуплета выявлены и проанализированы возможные внутриклеточные механизмы, ответственные за наблюдаемые биомеханические эффекты. Качественное совпадение результатов, полученных на виртуальных и гибридных дуплетах, свидетельствует об адекватности математической модели неоднородного миокарда.
4. Разработана одномерная модель неоднородного миокарда. В рамках этой модели исследованы различные типы распределения механических свойств кардиомиоцитов в одномерной миокардиальной ткани.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ:

- [1] Соловьева О.Э., Гурьев В.Ю., Коновалов П.В., Никитина Л.В., Руткевич С.М., Мархасин В.М Биомеханические эффекты при взаимодействии неоднородных сократительных элементов мио-

- карда. // XVIII Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. Тезисы докладов. 2001. С. 428.
- [2] Гурьев В.Ю., Коновалов П.В. Математическое моделирование сократительной регуляции в неоднородном миокарде (на примере двух последовательно соединенных мышц). // XVIII Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. Тезисы докладов. 2001. С. 330.
- [3] Гурьев В.Ю., Соловьева О.Э., Коновалов П.В., Мархасин В.М. Математическое моделирование взаимодействия между механически неоднородными виртуальными сердечными мышцами. // Сборник тезисов III Уральской научно-практической конференции. 2001. С. 37.
- [4] Guriev V., Konovalov P., Markhasin V., Nikitina L., Rutkevich S., Solovyova O. Tuning-effect in inhomogeneous myocardium caused by interaction between contractile elements: experiments and models. // Proceedings of the Physiological Society of New Zealand. 2001. Vol. 20. Supplement 1. P. 45.
- [5] Guriev V., Konovalov P., Markhasin V., Solovyova O. Effects of mechanical interaction between serial virtual muscles in a duplex model of inhomogeneous myocardium. // Proceedings of the Physiological Society of New Zealand. 2001. Vol. 20. Supplement 1. P. 46.
- [6] Solovyova O., Katsnelson L., Guriev S., Nikitina L., Protsenko Yu., Rutkevitch S., Markhasin V. Mechanical inhomogeneity of myocardium studied in parallel and serial cardiac muscle duplexes: experiments and models. // Chaos, Solitons & Fractals. 2002. Vol. 13. P. 1685-1711.
- [7] Gur'ev V., Lookin O. Experimental and computer models of mechanically heterogeneous myocardium // J Physiol. 2003. Vol. 552P. P. 35.
- [8] Лукин О.Н., Проценко Ю.Л., Руткевич С.М., Балакин А.А., Гурьев В.Ю. Распределение общей нагрузки между мышцами в момент достижения конечносистолической длины дуплета. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. №8. Часть 1. С. 443.
- [9] Кацнельсон Л.Б., Гурьев В.Ю., Сульман Т.Б. Одномерная математическая модель механо-электрической активности миокарда. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. №8. Часть 1. С. 422.
- [10] Мархасин В.С., Балакин А.А., Гурьев В.Ю., Лукин О.Н., Коновалов П.В., Проценко Ю.Л., Соловьева О.Э. Электромеханическая не-

однородность миокарда. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. №8. С. 1060-1076.

- [11] *Мархасин В.С., Викулова Н.А., Гурьев В.Ю., Кацнельсон Л.Б., Коналов П.В., Соловьева О.Э., Сульман Т.Б.* Математическое моделирование в физиологии и патофизиологии сердца. // Вестник уральской медицинской академической науки. 2004. №3. С. 31-37.